Versuche
über die physiologischen Wirkungen
des
Chinolins.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
vorgelegt der
hohen medicinischen Facultät
der
Friedrich-Alexanders-Universität
zu Erlangen
am 18. Mai 1887
von

Ottmar Rieger,
praktischer Arzt in Abensberg.

ERLANGEN.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1888.

Versuche
über die physiologischen Wirkungen
des
Chinolins.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doctorwürde
vorgelegt der
hohen medicinischen Facultät
der
Friedrich-Alexanders-Universität
zu Erlangen
am 18. Mai 1887
von

Ottmar Rieger,
praktischer Arzt in Abensberg.

ERLANGEN.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.
1888.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät zu Erlangen.

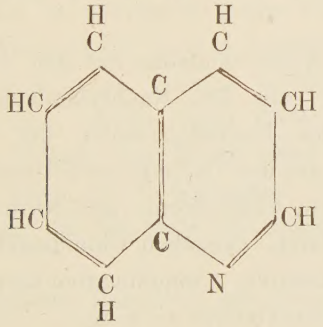
Referent: Herr Prof. Dr. Rosenthal.

Wie vom Benzol eine Reihe von Kohlenmasserstoffen sich herleitet, welche um je 4 C und 2 H wachsend sich in der Weise aufbauen, dass zwei H des Benzols durch den Atomkomplex —CH—CH—CH—CH— ausgetauscht werden, so leitet sich eine Anzahl dem Pyridin sehr ähnlicher Basen von diesem durch den Austausch von zwei H durch den Atomkomplex C_4H_4 her. Alle diese Basen besitzen dieselbe Konstitution wie jene Kohlenwasserstoffe, nur dass in ihnen statt eines CH ein N enthalten ist.

Diese Basen finden sich zum Theil im Steinkohlentheer, zum Theil entstehen sie bei der Destillation mancher Alkaloide mit Kaliumhydrat.

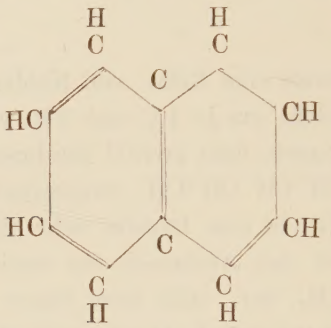
So erhält man durch Destillation von Chinin und Cinchonin mit Aetzkali zugleich ausser dem Pyridin und einigen homologen Verbindungen eine Base, die einer anderen Reihe angehört. Diese Base, wegen ihrer Entstehung aus dem Chinin Chinolin genannt, enthält neben dem Benzolring einen sechsgliederigen Ring von 5 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom.

Die Konstitution ist folgende:



$= C_9H_7N.$

Das Chinolinmolekül besteht darnach aus einem Benzolrest und einem Pyridinrest, die ebenso mit einander vereinigt sind, wie im Naphtalin die beiden Benzolreste:



$= C_{10}H_8$

Ausser durch Destillation der Chininbasen mit Kaliumhydrat wird das Chinolin ferner synthetisch auf verschiedene Weise aus Benzolderivaten gewonnen. Von sehr allgemeiner Geltung ist die Bildungsmethode durch Erhitzen von Anilin mit Glycerin und Schwefelsäure auf etwa 190°

$$C_6H_5NH_2 + C_3H_8O_3 = C_6H_4N(C_3H_3) + {}_3H_2O + H_2$$

Bei dieser Beaktion geht das Glycerin zunächst in Acroleïn über, das mit dem Anilinderivat ein Acroleïnanilin bildet, welches dann durch die Schwefelsäure unter Abspaltung von 2H zu dem Chinolinderivat expedirt wird. Die Reaktion verläuft leichter bei Anwendung eines Gemenges von Anilin mit Nitrobenzol, welches nur oxydirend einwirkt.

In analoger Weise entstehen aus den 3 Toluidinen die 3 Methylchinoline, aus den Naphtylaminen die Naphtolchinoline, aus den Diamidobenzolen die Phenantroline. Ebenso entstehen aus den Chlor-Brom-Nitroanilinen im Benzolkern substituirte Chlor-Brom- und Nitrochinoline; aus den Amidosulfosäuren entstehen Chinolinsulfosäuren, aus den Amidobenzoësäuren Chinolincarbonsäuren, aus den Amidophenolen Oxychinoline u. s. w.

Durch Sauerstoffaufnahme geht das Chinolin leicht in Tetrahydrochinolin $C_9H_{11}N$ über. Das Aethyltetrahydrochinolin $C_9H_{10}NC_2H_5$ ist unter dem Namen Kairolin bekannt.

Das Oxychinolin $C_9H_6(OH)N$ nimmt, wie das Chinolin selbst, Wasserstoff auf, und geht über in Tetrahydrooxychinolin $C_9H_{10}.OHN$. Führt man in diese Verbindung durch Behandlung mit Methyljodid Methyl ein, so entsteht das sogenannte Hydromethoxychinolin. Diese Substanz hat Aehnlichkeit mit Chinin und das Hydrochlorid derselben hat als Kairin Aufnahme in den Arzneischatz gefunden.

Zu den complicirteren Chinolinen gehört ferner auch das Antipyrin.

Das Chinolin ist eine bei 237° siedende Flüssigkeit von eigenthümlich penetrantem Geruch, brennendem bitterem Geschmacke und alkalischer Reaktion. Frisch ist sie farblos, am Licht zersetzt sie sich leicht und dunkelt; im Wasser unlöslich, löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, fetten und ätherischen Oelen.

In der praktischen Medicin wurde das Chinolin zuerst von Sakowsky in Petersburg, dann von Jaksch als Antipyreticum und Anti tpyicum verwerthet. Seit dieser Zeit wurde es vielfach (meist als Chinolinum tartaricum) mit wechselndem Erfolge in einer Reihe von Krankheitszuständen angewendet, so namentlich gegen Intermittens und typische Neuralgieen (Löwy), bei Abdominaltyphus (Seifert), Erysipel u. s. w. Andere wieder, wie Brieger und Nahmacher, stellen nach ihren Erfahrungen die antipyretische Wirkung des Mittels ganz in Abrede. Koch empfiehlt es warm bei Keuchhusten. Günstige Resultate hat Seifert mit der örtlichen Anwendung bei Diphtheritis erzielt.

Das fortgesetzte Bestreben, die therapeutische Anwen-

dung des Chinolins auszudehnen und zu vervollkommnen, lässt es wünschenswerth erscheinen, über die physiologischen Eigenschaften desselben die genauesten Aufklärungen zu erhalten. Bis jetzt ist darüber verhältnissmässig wenig bekannt und die diesbezügliche Literatur eine sehr beschränkte.

Vorzüglich ist es Donat*), welcher zuerst mit Chinolinum hydrochloricum an Kaninchen experimentirte und zu dem Schlusse kam, dass dasselbe antiseptische, antizymotische und antipyretische Wirkung besitze. Später erschien eine Arbeit von Oschatz**), durch welche im Allgemeinen die bisherigen Ergebnisse bestätigt wurden.

Auf Veranlassung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Professor Dr. Rosenthal, machte ich es mir zur Aufgabe, genauere Versuche über die physiologische Wirkung des Chinolins anzustellen.

Ich benützte dazu zuerst Frösche, später Kaninchen. Bei ersteren wandte ich das Chinolin in einer 1% Lösung an mit Zusatz von so viel Salzsäure, als zur völligen klaren Auflösung nöthig war. Im Nachfolgenden ist daher Chinolin stets gleichbedeutend mit salzsaurem Chinolin; die Mengenangaben sind jedoch stets nach dem Gehalte an Chinolin allein zu verstehen.

I. Wirkung auf Kaltblüter.

Die allgemeinen Erscheinungen, die ich nach mittleren Dosen von 0,2—0,25 Kubikcentimeter der Lösung (= 0,002—0,0025 gr.) beobachtete, waren folgende:

Unmittelbar nach der Einspritzung treten heftige

*) Physiologische und physiologisch-chemische Wirkung des Chinolins. Bericht der deutscheu chemischen Gesellschaft. Jahrgang XIVa.

**) Wirkung des Chinolins. Dissert. Göttingen.

Schmerzen auf, welche sich durch lebhafte Sprünge, Wischen mit den Beinen über die Injektionsstelle etc. dokumentiren. Nach 5—6 Minuten bleibt der Frosch ruhig auf einer Stelle sitzen, die Extremitäten angezogen, und macht nur noch auf Antrieb, wie Stoss, Kneipen etc. vereinzelte selbstständige Bewegungen. Die Respiration zeigt bereits eine leichte Unregelmässigkeit. Innerhalb 10 - 12 Minuten kommt es zur völligen Lähmung der motorischen Sphäre; der Frosch sitzt wie betäubt da, behält auch jede ihm gegebene Stellung bei, der Kopf sinkt zu Boden. Die Athmung ist sichtlich verlangsamt, unregelmässig, stockend. Das Herz arbeitet träger; die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt, nur auf kräftige Reize erfolgt Reaktion.

In 25—30 Minuten erreichen die Symptome ihren Höhepunkt: Der Frosch bleibt wie todt liegen. Die Respiration sistirt völlig, der Puls ist sehr schwach und langsam, die taktilen urd pathischen Reflexe erweisen sich als vollkommen aufgehoben.

Nachdem dieser scheinbar leblose Zustand $1^1/_2 - 2$ Stunden angedauert hat, fängt der Frosch an sich wieder zu erholen. Zuerst kehren die Reflexbewegungen zurück, bald kündigt sich auch die Respiration durch vereinzelte flache Atemzüge an, um allmählich tiefer und regelmässiger zu werden. Die Herzaktion wird kräftiger und frequenter, zuletzt werden auch wieder willkürliche Bewegungen gemacht, und im Verlaufe von 7 - 8 Stunden sind alle Intoxikationserscheinungen verschwunden.

Kleinere Dosen von 0,1 — 0,15 der Lösung (= 0,001—0,0015 gr.) rufen die nämlichen Symptome hervor, jedoch viel schwächer und von kürzerer Zeitdauer.

Nach etwa 8—10 Minuten kommt es auch hier zu mässiger Verlangsamung der Herzthätigkeit; die Athmung wird unregelmässig, langsam, setzt jedoch nicht ganz aus. Die aktiven Bewegungen sind aufgehoben, während die

Reflexe zwar bedeutend abgeschwächt, doch auf starke Reize noch zu erhalten sind. Nach 4 Stunden ist der Frosch wieder frisch und munter.

Bei grossen Dosen von 0,4 – 0,5 und darüber, (= 0,004 —0,005 gr.) tritt die Wirkung bereits 3 Minuten nach der Einspritzung ein; in 18 – 20 Minuten hört jede Bewegung auf (auch Reflexe), die Athmung sistirt dauernd, die Herzkontraktionen werden schwächer und langsamer; nach 4—5 Stunden erfolgt Tod, hauptsächlich wohl in Folge der Herzlähmung.

Das Chinolin ruft demnach die hochgradigsten Veränderungen in den nervösen Centralorganen hervor: Vollständige Lähmung, wesshalb alle willkürlichen Aktionen unterbleiben, Störung und Hemmung der automatischen Centren für Athmung und Herz. Ob es auch Herabsetzung und Aufhebung der Leitung in den motorischen bezw. sensiblen Nervenbahnen bewirkt, werden die folgenden Versuche zeigen.

Was die specielle Wirkung auf die einzelnen Organe betrifft, so erhielt ich folgendes Besultat:

Die Respiration wird bei Dosen von 0,2—0,25 der Lösung bereits nach 5 Minuten unregelmässig, die Athemfrequenz sinkt dann zunehmend; nach 25—30 Minuten hören die Athembewegungen ganz auf, um erst nach 1—2 Stunden — anfangs zögernd und oberflächlich — sich wieder einzustellen. Dosen von 0,4—0,5 d. L. lähmen die Respiration schon nach 15—20 Minuten. Geringe Dosen von 0,05—0,1 wirken auf dieselbe nicht wesentlich.

Versuch I.

Kleiner grüner Frosch, dessen Athmungsfrequenz 124 pro Minute beträgt, bekommt um 4 Uhr 35 Minuten eine Injection von 0,25 der Lösung in die Lymphräume am Rücken.

4	Uhr	40	Min.	118	Respiration
4	„	45	„	100	„
4	„	50	„	64	„
4	„	55	„	44	„
5	„	5	„	16	„
5	„	10	„	—	„
5	„	50	„	—	„
6	„	20	„	8	„
6	„	30	„	32	„

Versuch II.

Mittelgrosser grüner Frosch, dessen Respiration 140 in der Minute zählt, wird 0,45 d. L. am Rücken injicirt.

3	Uhr	20	Min.	140	Respiration
3	„	35	„	Injection von 0,45 d. L.	
3	„	40	„	56	„
3	„	45	„	32	„
3	„	50	„	16	„
3	„	55	„	—	„
4	„	40	„	—	„

Frosch erholt sich nicht mehr.

Das Herz erfährt durch die Einwirkung des Giftes ebenfalls eine bedeutende Verlangsamung, welche sich nach Dosen von 0,2—0,3 Kubikcentimeter der Lösung schon in 5—6 Minuten bemerkbar macht, und nach etwa 45 Minuten ihr Maximum erreicht; zugleich wird auch die Herzkraft beträchtlich schwächer. Von da an werden die Kontraktionen frequenter und kräftiger; in 3—4 Stunden ist die normale Thätigkeit wieder hergestellt.

Grosse Dosen von 0,4 und darüber setzen die Pulsfrequenz bereits nach 3 Minuten herab; dieselbe sinkt stetig, bis nach etwa 4 Stunden dauernder Herzstillstand eintritt.

Versuch I.

Mittelgrosser grüner Frosch wird aufgespannt und das Herz blossgelegt.

4	Uhr	50	Min.	69 Puls
5	„	—	„	wird 0,25 d. L. am Rücken injicirt.
5	„	5	„	52 „
5	„	10	„	50 „
5	„	15	„	48 „
5	„	20	„	44 „
5	„	30	„	40 „
5	„	45	„	38 „
6	„	—	„	46 „
6	„	30	„	50 „

Versuch II.

Mittelgrosser brauner Frosch wird befestigt und gefenstert. Pulsfrequenz 64 pro Minute.

2	Uhr	20	Min.	64 Puls
2	„	35	„	Injektion von 0,4 d. L.
5	„	38	„	54 „
2	„	45	„	44 „
2	„	50	„	36 „
3	„	—	„	32 „
3	„	20	„	30 „
3	„	40	„	24 „
4	„	15	„	16 „
4	„	30	„	16 „
5	„	—	„	8 „
5	„	45	„	einzelne undeutliche Contraktionen.
6	„	10	„	Herzstillstand in Diastole.

Versuch III.

Grosser grüner Frosch wie in Versuch I und II behandelt.

8	Uhr	45	Min.	56 Puls
9	„	—	„	Injektion von 0,5 d. L.
9	„	3	„	42 „
9	„	10	„	40 „
9	„	15	„	40 „
9	„	25	„	36 „
9	„	40	„	30 „
10	„	10	„	24 „
11	„	—	„	12 „
11	„	50	„	6 „
12	„	45	„	Herzstillstand in Diastole.

Um den Einfluss des Chinolins auf das Rückenmark zu untersuchen, schaltete ich die willkürlichen Bewegungen und allenfallsige Reflexhemmungen dadurch aus, dass ich die Frösche vorher enthirnte, indem ich entweder das Grosshirn vom Mittelhirn trennte, oder nach Durchtrennung vom Rückenmark das Gehirn gänzlich zerstörte.

Kurze Zeit nach dem operativen Eingriffe unterscheiden sich die Frösche, wie bekannt, scheinbar kaum von gesunden. Sie nehmen eine sitzende Stellung an, machen auf Hautreize zweckmässige Abwehrbewegungen, hüpfen bisweilen, lauter Erscheinungen, welche trotz der unverkennbaren Zweckmässigkeit der Aktionen ihre Erklärung nur im Zustandekommen von Reflexthätigkeiten finden, die durch auf den Rumpf einwirkende Empfindungsreize hervorgerufen werden.

Vergiftet man nun solche Frösche mit Chinolin, so treten innerhalb der motorischen Sphäre die gleichen Veränderungen ein, wie die oben beschriebenen. Man findet, dass Dosen, von 0,15—0,2 Kcm. der Lösung die motorische Leitung und die Reflexe herabsetzen, grosse Dosen von 0,3 und darüber dieselbe vollständig aufheben, und zwar tritt im ersteren Falle die höchste Wirkung nach cc. 25—30 Minuten, im letzteren nach cc. 20 Minuten ein.

Zur Reizung benutzte ich den Inductionsstrom in Gestalt des Schlitteninduktoriums von du Bois-Reymond; die jeweilige Entfernung der sekundären von der primären Rolle, bei der Reflexe auftraten, ist in Ctm. ausgedrückt. Die Elektroden der sekundären Rolle setzte ich immer auf die nämliche resp. korrespondirende Stelle der hinteren Extremitäten. Bevor ich das Chinolin einspritzte, prüfte ich, und zwar nach genügender Erholungszeit, die Reflexerregbarkeit.

Versuch I.

Grosser brauner Frosch wird enthirnt und an einer Nadel aufgehängt. Die Reflexerregbarkeit beträgt nach 30 Minuten rechts: 24,6, links 19,3 cm.

	rechts	links
8 Uhr 10 Minuten	24,6	19,3 cm.
8 „ 20 „	wird 0,2 d. L. am Rücken injicirt.	
8 „ 25 „	23,0	18,9 „
8 „ 30 „	19,2	16,0 „
8 „ 40 „	13,7	13,2 „
8 „ 50 „	11,8	10,2 „
9 „ — „	11,9	11,1 „
9 „ 15 „	12,3	12,0 „
9 „ 40 „	16,8	15,7 „

Versuch II.

Mittelgrosser grüner Frosch wird enthirnt und aufgehängt; Reflexerregbarkeit nach 25 Minuten rechts 17,6, links 17,8 cm.

	rechts	links
10 Uhr 20 Minuten	17,6	17,8 cm.
10 „ 25 „	Injektion von 0,4 d. L.	
10 „ 28 „	16,4	17,0 „
10 „ 35 „	9,2	8,7 „
10 „ 40 „	5,8	6,2 „
10 „ 45 „	—	2,0 „

	rechts	links
10 Uhr 50 Minuten	—	— cm.
11 „ — „	—	— „
11 „ 30 „	—	— „

Frosch erholt sich nicht mehr.

Die Hemmung der Reflexe und der Leitung in den motorischen Bahnen ist eine Folge der Wirkung des Chinolins auf das Rückenmark. Die peripheren Nerven als solche werden durch das Gift in keiner Weise beeinflusst.

Dies bewies mir folgendes Verfahren: Ich befestigte die betreffenden Frösche auf dem Bauche, und verhinderte durch Unterbindung der einen art. iliaca unterhalb der Theilungsstelle der Aorta abdominalis die Intoxikation der centripetalleitenden Nerven dieser Seite. Es zeigte sich, dass nach Gaben von Chinolin der Effekt derselbe war, d. h. die Reizbarkeit der sensiblen Nerven wurde ebenso wie vorher auf beiden Seiten in gleichem Masse vermindert resp. gelähmt.

Ferner prüfte ich durch einige Versuche den Einfluss des Chinolins auf die Reizbarkeit der motorischen Nerven dadurch, dass ich dieselben direkt mit Hilfe des du Bois-Reymond'schen Schlittenapparates reizte. Die Resultate waren bei entsprechenden Dosen die nämlichen.

Versuch I.

Grossem grünem Frosche wird die art. iliaca dextra unterbunden, und nach Entfernung des Steissbeins der nervus ischiadicus beiderseits präparirt und von seiner Austrittsstelle bis zum Gastrocnemius freigelegt und hierauf der Plexus elektrisirt. Die Erregbarkeit beträgt 30 Minuten nach der Operation rechts 20,8 cm., links 24,2 cm.

	rechts	links
8 Uhr 50 Minuten	20,8	24,2 cm.
9 „ 5 „	Injektion von 0,25 d. L.	
9 „ 10 „	18,3	02,5 „

	rechts	links
9 Uhr 20 Minuten	10,0	16,0 cm.
9 „ 25 „	5,5	8,7 „
(tactiler Reflex beiderseits aufgehoben)		
9 „ 35 „	1,2	3,4 „
10 „ — „	—	1,4 „
10 „ 30 „	—	— „
10 „ 45 „	—	— „
11 „ — *	2,3	3,0 „
11 „ 25 „	7,5	8,2 „

Versuch II.

Mittelgrosser grüner Frosch wird ebenso behandelt und die art. iliaca sinistra unterbunden. Erregbarkeit (nach 40 Minuten geprüft) rechts: 18,4 cm., links: 17,6 cm.

	rechts	links
4 Uhr — Minuten	18,4	17,6 cm.
4 „ 15 „	wird 0,5 injicirt.	
4 „ 20 „	13,2	17,3 „
4 „ 25 „	12,1	16,1 „
4 „ 30 „	11,8	15,4 „
4 „ 40 „	8,4	11,3 „
4 „ 48 „	2,0	3,7 „
5 „ 10 „	—	— „
6 „ — „	—	— „
Frosch erholt sich nicht mehr.		

Nach dem Bisherigen betrifft also die Hauptwirkung des Chinolins die medulla oblongata, während die motorischen und sensiblen Nerven nur wenig leiden, oder vielleicht ganz intakt bleiben. Ob ausserdem auch eine Wirkung auf das Grosshirn stattfindet, lässt sich nicht mit Bestimmtheit in Abrede stellen. Jedenfalls können wir aber alle Erscheinungen auch ohne die Annahme einer Wirkung auf das grosse Gehirn erklären.

II. Wirkung auf Säugethiere.

Zu den Versuchen verwendete ich hauptsächlich Kaninchen. Für die Injektionen, die ich mit Ausnahme des Versuchs 1, stets subcutan in der Nackengegend applicirte, stellte ich mir eine 20% Chinolinlösung her, wiederum behufs vollständiger Auflösung mit Zusatz von Salzsäure.

Ich lasse zunächst die diesbezüglichen Versuche hier Platz finden.

Versuch 1.

Um eine allgemeine Orientirung zu gewinnen, spritzte ich probeweise einem mittelgrossen Kaninchen (Gewicht 1,900 Klgr.), das bereits in Folge von anderweitigen wissenschaftlichen Experimenten stark abgekühlt war, in gehörigen Zwischenpausen mehrere verhältnissmässig kleine Dosen Chinolin direkt in die trachea ein, in welcher eine Kanüle eingebunden war. Die respiratorischen Exkursionen wurden mit Hilfe einer Schlundsonde, welche mit einer Marey'schen Trommel verbunden war, registrirt und graphisch dargestellt.

Die beiden ersten Injektionen von 0,01 gr. und 0,05 gr. hatten übereinstimmend eine mässige Beschleunigung, verbunden mit leichter Unregelmässigkeit und Abflachung der Athmung, zur Folge. — Eine weitere Dosis von 0,05 gr. verursachte nach vorübergehender Steigerung der Frequenz eine zunehmende Verlangsamung und endlich Sistirung der Atembewegungen; gleichzeitig wurde der Herzschlag äusserst schwach und undeutlich; durch Anwendung künstlicher Athmung erholte sich das Thier in einiger Zeit wieder. Die Lungenthätigkeit wurde wieder kräftig und annähernd normal.

Nach ca. 10 Minuten injicirte ich nun 0,1 gr. Chinolin in die trachea. Die Wirkung trat fast unmittelbar ein. Die aufgenommene Kurve zeigte sofortige hochgradige Hem-

mung und Unregelmässigheit der Atmung; nach 3—4 Minuten hörte dieselbe ganz auf; das Herz stand still, unter starker Abkühlung und den Erscheinungen der Suffokation ging das Thier zu Grunde. Im Ganzen hatte es 0,21 gr. Chinolin erhalten.

Versuch 2.

Einem mittelgrossen Kaninchen (Gewicht 1,800 Klgr.) wurde 0,15 gr. Chinolin am Nacken injicirt.

	Respiration	Puls	Temperatur
3 Uhr — Minuten	94	210	39,2
3 „ 15 Min.	Injection von 0,15 gr.		
3 „ 25 „	110	188	39,4
	Allgemeinbefinden ungestört.		
3 „ 35 „	120	186	39,2
	Ohne besondere Symptome. Sensibilität, Bewegungen etc. intakt.		
3 „ 50 „	106	188	39,0
4 „ 20 „	100	196	39,1
	Das Thier bleibt frisch und munter.		

Versuch 3.

Grosses Kaninchen: Gewicht 2,130 Klgr., Temperatur 39,9 — Respiration 160 — Puls 206. Um 4 Uhr 10 Minuten wird eine Injektion von 0,2 gr. gemacht.

4 Uhr 15 Minuten	Nach einigen lebhaften Bewegungen tritt Ruhe ein.
4 „ 20 „	Das Thier bleibt ruhig auf einer Stelle sitzen, die Extremitäten angezogen. Leichte Zeichen von Betäubung. Respiration etwas oberflächlich.
	Temp. 39,8
	Resp. 110
	Puls 210.

4 Uhr 30 Minuten	Zunehmende Betäubung. Selbstständige Bewegungen werden nur spärlich und unsicher ausgeführt. Pupillen reagiren langsam. Athemfrequenz sinkt. Temp. 39,0 Resp. 80 Puls 204.
4 Uhr 40 Minuten	Das Thier erscheint völlig stumpfsinnig, verändert nur auf starkes Kneipen etc. seine Stellung. Der Kopf sinkt zu Boden. Sensiblität merklich abgeschwächt. Pupillenreaktion träge. Athembewegungen stockend, unregelmässig. Puls kräftig. Temp.: 38,9 Respir.: 54 Puls: 180.
4 Uhr 55 Minuten	Soporöser Zustand dauert fort. Willkürliche Aktionen sistiren ganz; leichte Zwangstellungen werden beibehalten. Pupillen mässig erweitert. Puls schwächer. Respiration bedeutend verlangsamt, mühsam. Temp.: 39,1. Respir.: 46 Puls: 186
5 Uhr 15 Minuten	Gesteigerte Athmungsbeschwerden. Im Uebrigen beginnende Besserung. Prompte Reaktion auf Hautreize. Allmälige Rückkehr der aktiven Beweglichkeit. Temp.: 39,4

Respir.: 42
Puls: 188.

5 Uhr 30 Minuten — Sichtliche Erholung. Das Thier athmet freier und leichter, bewegt sich in normaler Weise. Mit Ausnahme von grosser Schwäche verschwinden die Symptome.
Temp.: 39,4
Respir.: 70
Puls: 188.

6 Uhr — Minuten — Wohlbefinden.
Temp.: 39,2
Respir.: 120
Puls: 196.

Versuch 4.

Grosses Kaninchen, Gewicht 2,500 Klgr. — Temperatur 39,8 — Respiration 100 — Puls 190 — erhält um 8 Uhr 45 Minuten eine Einspritzung von 0,3 gr. Chinolin.

8 Uhr 55 Minuten — Nach beständigem Hin- und Herlaufen und heftigen Schmerzensäusserungen bleibt das Thier ruhig sitzen. Athmung verlangsamt, aber regelmässig
Temp.: 39,7
Respir.: 72
Puls: 190.

9 Uhr 3 Minuten — Beginnende Intoxikationserscheinungen. Stumpfsinniges Verharren in unveränderter Stellung. Auf Antrieb vereinzelte unsichere Bewegungen. Respiration erschwert, wechselnd.
Temp.: 38,1
Respir.: 60
Puls: 186.

9 Uhr 10 Minuten	Starke Betäubung. Das Kaninchen ist seiner aktiven Beweglichkeit vollkommen beraubt und bleibt in jeder ihm angewiesenen Lage. Sensibilität vermindert. Heftige Dyspnoe. Verlangsamte Reaktion der etwas erweiterten Pupillen. Temp.: 38,5 Respir.: 126 Puls: 178.
9 Uhr 20 Minuten	Vollkommene Lähmung und Bewusstlosigkeit. Der Körper fällt der Schwere folgend nach einer Seite um; der Kopf sinkt, wenn erhoben, widerstandslos zu Boden. Empfindung aufgehoben. Filehne's Trigeminusreflex *) erloschen. Temp.: 38,1 Respir.: 96 Puls: 144.
9 Uhr 35 Minuten	Athmung stockend, langsam, setzt zuweilen ganz aus. Herzkontraktionen schwach, abnehmende Pulsfrequenz. Pupillen stark erweitert, fast reaktionslos. Der Körper, besonders die Extremitäten, fühlen sich kühl an. Temp.: 37,3 Respir.: 42. Puls: 100.

*) Professor Filehne hat zuerst darauf hingewiesen, dass man durch leises Streichen in der Backengegend beim Kaninchen einen konstanten und deutlichen Reflex erzielt, der darin besteht, dass das Ohr der betreffenden Seite sich in die Höhe richtet.

9 Uhr 50 Minuten — Status idem.
Temp.: 36,8
Respir.: 40
Puls: 88.

10 Uhr — Minuten — Der Athem hat exquisiten Chinolingeruch. Sonst stat. idem.
Temp.: 35,8
Respir.: 36
Puls: 82.

10 Uhr 20 Minuten — Status idem.
Temp.: 35,1
Respir.: 34
Puls: 120.

10 Uhr 30 Minuten — Leichte Besserung. Das Thier macht von selbst schwache, unsichere Versuche, sich aufzurichten etc. Respiration wird tiefer und regelmässiger. Auf starke Hautreize erfolgt wieder prompte Reaktion; auch die Pupillen verengern sich auf Lichtreiz. Beträchtliche Abkühlung.
Temp.: 35,6
Respir.: 38
Puls: 128.

11 Uhr — Minuten — Die Bewegungen werden noch schwankend und haltlos ausgeführt, und zeigen entschiedene Coordinationsstörung. Sensibilität normal. Herz kräftig. Starkes Frostzittern.
Temp.: 36,2
Respir.: 44
Puls: 160.

11 Uhr 45 Minuten Anhaltender Frost. Atmung noch verlangsamt.
Temp.: 38,0
Respir.: 66
Puls: 176.

12 Uhr 50 Minuten Langsam fortschreitende Besserung.
Temp.: 38,8
Respir.: 80
Puls: 180.

Innerhalb 3 Stunden erholt sich das Thier vollkommen und zeigt gegen Abend keinerlei Beschwerden mehr.

Versuch 5.

Mittelgrossem Kaninchen (Gewicht 1,850 Klgr.) wird um 10 Uhr 0,4 gr. Chinolin injicirt. Temperatur 40,1 — Respiration 110 — Puls 220.

Die Symptome stellen sich bereits vier Minuten nach der Einspritzung ein und steigern sich innerhalb 25 Minuten zu bedrohlichem Höhepunkte. Das Thier bleibt völlig regungslos und gelähmt liegen. Motilität und Sensibilität sind aufgehoben, die Pupillen enorm erweitert, reaktionslos. Die Temperatur sinkt um vier Grade (36,9°). Lungen und Herz arbeiten langsam und unregelmässig.

Nach anderthalb Stunden (nach der Einspritzung) hat sich der Zustand derartig verschlimmert, dass die Genesung unwahrscheinlich ist. Die Atmung wird nach vorübergehender Beschleunigung langsam, flach, sistirt momentan ganz. Die Abkühlung nimmt zu (35,1°). Der Puls ist klein, schwach.

Um 2 Uhr 30 Minuten tritt Lungenödem ein; starkes Rasseln und laute inspiratorische Geräusche begleiten die kurzen und stossweisen Atemzüge. Aus dem Maul entleert sich reichlich seröser Schaum mit penetrantem Chinolingeruche. Die Temperatur beträgt 29,5°. Puls nicht mehr fühlbar.

Unter heftigen Krämpfen sämmtlicher Körpermuskeln und dem Bilde der Erstickung erfolgt der Tod um 2 Uhr 40 Minuten.

				Respiration	Puls	Tsmperatur
9	Uhr	50	Minuten	110	220	40,1
10	„	—	„	Injektion von 0,4 gr. Chinolin		
10	„	4	„	104	218	39,5
10	„	15	„	100	180	38,2
10	„	25	„	94	154	36,9
10	„	40	„	142	156	36,4
11	„	—	„	156	140	36,0
11	„	20	„	90	136	35,1
11	„	45	„	76	124	35,0
12	„	30	„	54	110	34,1
1	„	50	„	24	80	32,6
2	„	30	„	8	?	29,5
2	„	40	„	†		

Aus diesen Versuchen, die ich durch Wiederholungen an anderen Kaninchen kontrolirte, ergibt sich, dass 0,3 gr. Chinolin die Maximaleinzeldosis bildet, welche noch ohne Gefahr für das Leben vertragen wird. Die hiedurch verursachte Alteration ist eine sehr schwere und gefährliche. Die Wirkung beginnt nach 5—10 Minuten und erreicht in cc. anderthalb Stunden ihr Maximum. Die restitutio ad integrum geschieht nur ganz allmälig und ist erst in 7—8 Stunden vollendet.

Dosen von nur 0,2 gr. haben zwar ebenfalls erhebliche, doch bei weitem weniger hochgradige Vergiftungserscheinungen zur Folge, die schon nach 2—3 Stunden wieder völlig verschwinden. Dosen von 0,15 gr. znd darunter bleiben ohne wesentlichen Einfluss. Dosen von 0,4 gr. und mehr bedingen den letalen Ausgang nach etwa 4—5 Stunden.

Im Grossen und Ganzen stimmen die Resultate mit den

an Fröschen gefundenen überein. Es kommt auch hier wie es scheint zur völligen Aufhebung der Gehirnfunktionen, die Leitung in den motorischen Bahnen wird gehemmt, Sensibilität und Reflexe erlöschen, die Thätigkeit der Lungen und des Herzens erlahmt.

Was zunächst die Respiration betrifft, so wird dieselbe nach Dosen von 0,2—0,3 gr. verlangsamt, unregelmässig und abgeflacht; nach 1—1½ Stunden ist die Frequenzabnahme am grössten; dann steigt sie wieder und wird erst nach 4 resp. 6 Stunden normal. Kleine Dosen von 0,1—0,15 gr. bewirken konstant eine mässige Beschleunigung. Dosen von 0,4 gr. und darüber sistiren die Athmung nach 4—5 Stunden dauernd.

Das Herz erfährt nach Dosen von 0,15 gr keine erhebliche Veränderung; bei Dosen von 0,3 gr. sinkt die Zahl der Herzkontraktionen, welche zugleich schwächer werden, in cc. 1½ Stunden bis über die Hälfte, um dann wieder zuzunehmen und nach 3—4 Stunden der Norm sich zu nähern. Bei Dosen von 0,4 gr. und darüber tritt ebenfalls Pulsverlangsamung und nach etwa 4 Stunden Herzstillstand ein.

Ueberraschend wirkt das Chinolin auf die Körperwärme ein. Die Temperatur sinkt nach Dosen von 0,3 gr. bereits nach 5 Minuten, und weist nach 1½ Stunden die grösste Differenz von 4—5° auf. Erst innerhalb 12—14 Stunden ersetzt sich dieser grosse Wärmeverlust völlig, und es scheint, dass die eminente Abkühlung bei noch grösseren Dosen ein Hauptmoment für den tödtlichen Ausgang bildet. — Dosen von 0,2 gr. setzen die Temperatur ebenfalls mässig herab (im Maximum ca. 1°), während Gaben von 0,15 gr. indifferent bleiben. Bei Dosen von 0,4 gr. fällt die Temperatur schon nach 25 Minuten über 4 Grade; während der Agone beträgt sie kaum mehr 30°.

Die grosse Temperaturerniedrigung, durch welche die

antipyretische Eigenschaft des Chinolins nach meiner Meinung über jeden Zweifel erhoben wird, dürfte ihre Erklärung in einer Einwirkung des Giftes auf das vasomotorische Centrum finden, vielleicht auch auf einer Lähmung der durch das Rückenmark ziehenden vasomotorischen Leitungsbahnen. Weniger wahrscheinlich ist die Lähmung der Endigungen, da wir ja auch von den willkürlichen Muskeln und Nerven gefunden haben, dass dieselben in keiner Weise vom Chinolin beeinflusst werden. Ich beobachtete stets zur Zeit der beginnenden Abkühlung eine starke Injektion aller zu Tage liegenden Arterien. Die Gefässe der Conjunctiva und vor Allem die der Ohren zeigten sich bis in die feinsten Kapillarverzweigungen enorm erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Nach vielen Stunden erst ging die Dilatation zurück; in den tödtlichen Fällen war sie bis unmittelbar vor dem Ende zu konstatiren.

Wiederholte grössere Gaben von Chinolin werden nicht vertragen. Es erfolgt der exitus letalis selbst dann, wenn die späteren Dosen viel geringer sind, wie die zuerst gegebenen, eine Thatsache, welche darauf hinweist, dass das Chinolin oder vielleicht auch Derivate desselben sich sehr lange im Organismus halten, und dass innerhalb 24 Stunden und länger nur ein geringer Bruchtheil desselben ausgeschieden wird, während die Hauptmasse des Giftes im Körper latent bleibt und bei erneuerter Zufuhr eine akkumulirende Wirkung äussert.

Versuch 1.

Mittelgrosses Kaninchen (Gewicht 1,900 Klgr.) erhält (auf zweimalige Dosis 0,2 gr.) eine Tagesdosis von 0,4 gr. Chinolin, und zeigt dabei den oben beschriebenen Symptomenkomplex. Nachdem es sich innerhalb 30 Stunden vollkommen erholt hat, wird nochmals 0,3 gr. injicirt.

Die Intoxikation tritt hierauf sehr rasch ein und

nimmt einen rapiden malignen Verlauf. Bereits nach 2 Stunden 20 Minuten geht das Thier unter heftigen Reflexzuckungen, Lungenödem und grossem Wärmeverluste zu Grunds.

	Respiration	Puls	Temperatur
4 Uhr 30 Minuten	140	210	39,0
4 „ 45 „		Injektion von 0,3 gr.	
4 „ 50 „	130	196	38,5
5 „ — „	136	194	37,2
5 „ 10 „	180	190	35,8
5 „ 25 „	140	170	33,7
5 „ 35 „	110	150	33,0
5 „ 45 „	80	118	32,4
6 „ 20 „	64	88	31,2
7 „ — „	30	64	29,5
8 „ 5 „	†		

Versuch 2.

Mittelgrossem Kaninchen (Gewicht 1,800 Klgr.), welches Tags zuvor eine einmalige Dosis von 0,3 gr. erhalten hatte, wird nach 32 Stunden 0,15 gr. Chinolin injicirt. Temperatur 38,9 — Respiration 100 — Puls 218.

Die Folgeerscheinungen sind zunächst geringe; nach 2 Stunden verliert sich die verursachte mässige Betäubung, die Bewegungen werden wieder normal, und das Thier scheint sich zu erholen. Im Laufe der nächsten Stunden dagegen ändert sich das Bild gänzlich. Während die motorische Sphäre intakt bleibt, steigert sich die anfangs unbedeutende Verlangsamung der Respiration und des Pulses progressiv, die Temperatur fällt fortwährend, und der Tod erfolgt nach etwa 6 Stunden unter den obigen Erscheinungen.

	Respiration	Puls	Temperatur
3 Uhr — Minuten	100	218	38,9
3 „ 5 „	Injektion von 0,15 gr. Chinolin		
3 „ 15 „	110	218	38,6
3 „ 25 „	124	208	38,2
3 „ 50 „	112	196	38,1
4 „ 20 „	104	194	38,0
5 „ — „	96	180	37,8
6 „ 30 „	68	120	35,3
8 „ — „	38	88	32,9
9 „ 20 „ †			

Dosen von 0,2 gr. können ohne besonderen Nachtheil längere Zeit hindurch gegeben werden. Ein Kaninchen, dem ich 13 Tage lang täglich eine Dosis von 0,2 gr. einspritzte, blieb dabei munter und gesund. Im Gegentheile schwächten sich nach 4—5 Tagen die Symptome ab und der Organismus schien sich an das Gift zu gewöhnen.

Die von mir ausgeführten Sektionen ergaben in allen Fällen hochgradiges Lungenödem; sonst war der Befund negativ; die Organe rochen sämmtlich intensiv nach Chinolin. Die Entstehung des Lungenödems ist wahrscheinlich eine Folge der eintretenden Herzschwäche. Ein direkter Zusammenhang mit der Intoxikation ist schon aus dem Grunde zweifelhaft, da anderweitige sekretorische Veränderungen nicht stattfinden; nur in einem der Fälle beobachtete ich die Entleerung copiösen Schaumes aus dem Maule.

Ich gehe nun schliesslich auf die antiseptische Wirkung des Chinolins über. Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung wurden von Donat*) gemacht, welcher

*) Physiologische und physiologisch-chemische Wirkung des Chinolins. Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft. Jahrgang XIV a.

fand, dass dasselbe noch in einer Verdünnung von 1 : 500 ein zuverlässiges Antisepticum ist. Durch meine Versuche sah ich diesen Effekt nicht nur bestätigt, sondern es erschien darnach die antiseptische Kraft des Mittels sogar noch grösser und wirksamer.

Versuch 1.

Mehrere frische, sauer reagirende Menschenharne wurden zu je 100 gr. mit Chinolin in Dosen von 1,0—0,05 gr. versetzt und bei mittlerer Temperatur stehen gelassen.

Es zeigte sich, dass das Chinolin noch im Verhältniss von 1 : 1000 jede Fäulniss verhinderte. Die Controlharne waren bereits nach 3—4 Tagen trübe, alkalisch, und enthielten massenhaft Bakterien und Schimmelpilze. Die 0,05 gr. (1 : 2000) Chinolin enthaltende Harnprobe begann erst nach 8 Tagen in sehr geringem Grade zu faulen und eine Pilzschicht anzusetzen. Die übrigen waren alle noch nach 20 Tagen vollkommen klar, sauer und ohne Spur von Pilzen und Bakterien.

Versuch 2.

Frisches Pferdefleisch wurde zu gleichen Theilen in verschiedenprozentige Chinolinlösungen (von 1,0—0,1%) gelegt und mit Zusatz von je 5—6 Tropfen Aetzkali am offenen Fenster der Fäulniss ausgesetzt. Nach 6 Tagen hatte sich das Probefleisch in eine schmierige, von allen möglichen Bakterien durchsetzte Masse verwandelt, während die übrigen Fleischstücke sämmtlich noch nach 18 Tagen frisch und aseptisch waren.

Versuch 3.

Verfaultes stinkendes Rindfleisch, welches von Pilzen und Bakterien wimmelte, wurde ebenso wie in Versuch 2 zu gleichen Quantitäten in Chinolinlösungen von 1,0—0,1 : 100 gelegt und bei einer Temperatur von 17—18° sich selbst überlassen.

Mit Ausnahme der schwächsten Lösung von 1 : 1000, in welcher die Fäulniss zwar fortbestand, doch im Verhältnisse zum Probefleische bedeutend reducirt wurde, waren die übrigen Chinolinlösungen bereits nach 4—6 Tagen klar, ohne Fäulnissgeruch, und die betreffenden Fleischstücke erwiesen sich als vollkommen frisch und aseptisch und zeigten noch am 20. Tage keine Spur von Pilzen.

Es ergibt sich daraus, dass das Chinolin im Prozentsatz von 1 : 500 unter allen Umständen ein die Bakterien tödtendes Gift ist. In einer die Verdünnung von 1 : 1000 hält es zwar die Fäulniss auf, vermag jedoch bestehende Sepsis nicht zu beseitigen.

Noch weit mehr kommt auffallender Weise die antiseptische Wirkung des Chinolins im lebenden Organismus zur Geltung. Die Leiche der zu den Versuchen verwendeten Kaninchen waren noch nach 16 – 18 Tagen frisch und ohne die geringste Fäulniss. Schon eine Dosis von 0,21 gr. (siehe Versuch 1) genügte, um den Cadaver des betreffenden Kaninchens aseptisch zu erhalten. Trotzdem der Bauch geöffnet und die Eingeweide blossgelegt wurden, machten die Organe noch nach 19 Tagen den Eindruck, als ob das Thier eben getödtet worden wäre.

Dasselbe Verhalten zeigten die bei den einzelnen Versuchen abgenommenen Harnproben. Bereits nach einer einmaligen Einspritzung von 0,2 gr. Chinolin blieb der betreffende Harn des Kaninchens von Fäulniss frei und war noch am 17. Tage frisch und ohne Spur von Pilzen. Der Geruch des Chinolins hatte sich stets schon nach 20—30 Minuten dem Harne mitgetheilt.

Das Gewicht eines Kaninchens auf etwa zwei Kilogramm berechnet, würde demnach im Körper das Chinolin noch im Verhältniss von 1 : 10000 Sepsis verhindern können. Eine Erklärung für diese erhöhte antiseptische Wirksamkeit des Chinolins im Organismus vermag ich nicht zu

geben, und fordert diese überraschende Thatsache zu weiteren Untersuchungen auf.

Ziehen wir von diesen Versuchen eine Parallele auf den menschlichen Organismus, so kommen wir zu dem sicheren Schlusse, dass beim Menschen Dosen von 4,0—5,0 gr. Chinolin ohne besonderen Schaden und Nachtheil gegeben werden können. Eine andere Frage ist jedoch die, welche Form man dazu wählen muss, um sie für den Magen verdaulich zu machen. Ich habe in der Einleitung bereits erwähnt, dass das Chinolin bisher meist als Chinolinum tartaricum therapeutisch verwendet wurde.

In der Form des salzsauren Salzes wird es vom Magen nicht vertragen und verursacht dasselbe die übelsten Nebenwirkungen, insoferne man von den Experimenten am Hunde auf den menschlichen Körper Schlüsse ziehen darf. Als Versuch gab ich einem mittelgrossen kräftigen Hunde mit Hilfe der Schlundsonde 0,5 gr. Chinolin in einer wässerigen Lösung.

Nachdem das Thier eine Stunde sich anscheinend ganz wohl gefühlt hatte und keinerlei Zeichen von Unbehaglichkeit äusserte, erfolgte nun unter heftigen Würgbewegungen wiederholtes starkes Erbrechen von Galle und Schleim, welches mehrere Stunden andauerte, und zuletzt auch Spuren von Blut aufwies. Im Laufe mehrerer Stunden erholte sich der Hund wieder vollständig und zeigte keinerlei Beschwerden mehr.

Am nächsten Tage gab ich demselben Thiere eine subkutane Injektion von 0,4 gr. Chinolin unter die Rückenhaut. Die Wirkung davon war eine noch viel intensivere. Nach etwa $1^1/_2$—2 Stunden kam es ebenfalls wiederum zu oftmaligem reichlichem Erbrechen von galligem Schleime; zugleich wurde auch das sonstige Allgemeinbefinden des Thieres erheblich und nachhaltig alterirt. Der Hund kam innerhalb der nächsten Tage sichtlich herab, verlor den

Appetit vollständig, und blieb meist ziemlich apathisch auf einer Stelle liegen. Das Erbrechen kam auch am 2. und 3. Tage noch einige Male wieder; erst ganz allmählich und nach langer Zeit erholte sich der Hund wieder nach dieser verhältnissmässig so geringen Dosis. —

Es erübrigt mir noch, zum Schlusse der angenehmen Pflicht Genüge zu leisten, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Rosenthal, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit verdanke, für die liebenswürdige Unterstützung und Anweisung meinen tiefsten und wärmsten Dank auszusprechen!